

Press Release

報道関係者各位

2020年9月24日
Poxel SA

Poxel社がイメグリミン第III相TIMES試験結果および PXL770の非臨床心腎症試験の結果を 第56回欧州糖尿病学会で発表

- イメグリミン塩酸塩（以下「イメグリミン」）は、第III相TIMES2およびTIMES3試験において、主要評価項目ならびに目標値を達成、良好な安全性と忍容性プロファイルが観察された。
- PXL770（アデノシンーリン酸活性化プロテインキナーゼ（APMK）アクチベーター）は、動物モデルを使用した非臨床試験において、腎疾患及び心疾患に対する改善効果が観察され、NASHの合併症およびその他の代謝障害に起因する疾患における有用性を示した。

2型糖尿病および非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を含む代謝性疾患の革新的な治療薬研究開発に取り組んでいるバイオ医薬品企業である POXEL SA（本社：フランス リヨン、CEO：Thomas Kuhn、以下「Poxel社」）は、2020年9月24日にイメグリミンの第III相TIMES（Trials of IMeglimin for Efficacy and Safety）2試験およびTIMES3試験の結果と、PXL770の心腎疾患モデルに対する非臨床試験の結果を、オンライン開催されている第56回欧州糖尿病学会（EASD）で発表したことをお知らせいたします。本ポスター発表は、Poxel社のウェブサイト上で閲覧できます（https://www.poxelpharma.com/en_us/product-pipeline/posters）。

イメグリミンの第III相TIMES2およびTIMES3試験の結果は、二つの発表で紹介されました。日本で実施したTIMES試験は、Poxel社と大日本住友製薬株式会社の共同開発で、合計1,100名の患者を対象とする三つの第III相試験から構成されました。三つの試験にわたり、イメグリミンは主要評価項目および目標値を達成し、良好な安全性と忍容性プロファイルが観察されました。2020年7月には、大日本住友製薬が、2型糖尿病を適応症とした同剤の製造販売承認申請を行い、現在医薬品医療機器総合機構（PMDA）により審査中です。

Poxel社の臨床開発および薬事のエグゼクティブ・バイスプレジデントである Pascale Fouquieray, MD, PhD は次のように述べています。「三つのTIMES試験において、イメグリミンは、単剤療法あるいはインスリンや他の既存薬との併用療法で、HbA1cを安全かつ有意に低下させることが観察されました。また、TIMES2試験においても、イメグリミンと他の経口薬による併用療法で、HbA1c値に臨床的に意味のある改善が示されました。最も有効性を示したのは、HbA1cを0.92%低下させたイメグリミンとDPP4阻害薬による併用療

法であり、この併用療法が特に有益な治療になる可能性を示唆しています。TIMES3 試験では、血糖管理が不十分な患者に対し、イメグリミンとインスリンによる併用療法が有益であることが示されました。また、いずれの試験でも、イメグリミンはプラセボと同程度の忍容性を示し、重度の低血糖の兆候は観察されませんでした。Poxel 社は、これらの試験結果により、イメグリミンが複数の疾患ステージで 2 型糖尿病の治療に寄与すると考えています。」

PXL770（直接的 AMPK アクチベーター）の動物モデルを使用した腎疾患及び心疾患に対する試験の結果は、ポスターセッションで発表されました。同試験において PXL770 は、糖尿病性腎臓病および拡張不全を改善することが観察され、腎臓と心臓の両方で増悪を予防することが示されました。これらの結果は、PXL770 および AMPK の直接的活性化が、代謝経路の障害に起因するさまざまな臓器疾患に対し有益となる可能性を示唆しました。

Poxel 社最高サイエンス責任者およびエグゼクティブ・バイスプレジデントである David E. Moller, MD は次のように述べています。「慢性および希少性代謝疾患を対象とした当社 AMPK プラットフォーム開発を支持するデータが蓄積されつつありますが、今回の試験結果はそれをさらに強化するものです。これらの結果は、PXL770 が NASH に関係する合併症を治療し、さらに、糖尿病性腎疾患患者における重大なアンメット・メディカル・ニーズにも対応し得る可能性を示しています。これらのデータは、AMPK 活性化がその他の慢性代謝疾患に幅広く活用できるという Poxel 社の仮説をさらに裏付けています。」

イメグリミンの TIMES2 および TIMES3 試験について

TIMES2 試験は、日本の 2 型糖尿病患者を対象とし、イメグリミンを単剤療法およびいくつかの既承認血糖降下薬との併用療法として評価しました。同試験は、714 名の日本人患者を対象に、イメグリミンの長期安全性および有効性を検証する 52 週間、非盲検、並行群間試験でした。既承認の経口薬または注射薬（安定用量）との併用療法として、イメグリミン 1,000mg が 1 日 2 回投与されました。経口薬との併用療法については、EASD の発表で詳細をお知らせしており、それぞれで使用した経口薬および平均 HbA1c 減少量は次の通りでした。DPP-4 阻害薬 (-0.92%)、チアゾリジン薬 (-0.88%)、アルファグルコシダーゼ阻害薬 (-0.85%)、グリニド薬 (-0.70%)、メトホルミン薬（ビグアナイド系薬剤の一種、-0.67%）、SGLT-2 阻害薬 (-0.57%)、およびスルホニル尿素薬 (-0.56%)。DPP-4 阻害薬との併用による高い有効性は、DPP-4 阻害薬が日本で最も普及している薬剤であり、2 型糖尿病患者の 80% に処方されている¹ことを踏まえると、特に注目に値する結果です。

TIMES2 試験の結果は、イメグリミンのグルコース依存的なインスリン分泌増加およびインスリン感受性の改善という独自の作用機序が、それを補完する作用機序を有する幅広い薬剤を併用することで、治療に新たなベネフィットをもたらすことをさらに裏付けるものとなりました。また、これまでの試験結果と同様に、今回もイメグリミンはすべての投与群で良好な安全性および忍容性プロファイルを示しました。

TIMES3 試験は、イメグリミンをインスリンとの併用療法として評価する 16 週間、二重盲検、プラセボ対照、無作為化試験でした。本試験パートでは、ベースラインからの平均 HbA1c 変化量（プラセボ調整）は -0.60% ($p < 0.0001$ 、主要評価項目) でした。

TIMES3 試験の非盲検長期投与試験パートは、プラセボを比較対照としない試験であり、上記 16 週間試験を完了した 208 名の日本人患者を対象に、1 日 2 回のイメグリミン 1,000mg



およびインスリンを 36 週間投与しました。本非盲検長期投与試験パートの終わりに観察された HbA1c 減少量は、次の通りでした。

- イメグリミンおよびインスリンを 52 週間（イメグリミンおよびインスリンを 16 週間、次いでイメグリミンならびにインスリンを 36 週間）投与された患者では、ベースラインから-0.64%
- イメグリミンおよびインスリンを最後の 36 週間（プラセボおよびインスリンを 16 週間、次いでイメグリミンならびにインスリンを 36 週間）投与された患者では、ベースラインから-0.54%

イメグリミンの安全性および忍容性プロファイルは、52 週間全体にわたり良好でした。16 週間、二重盲検、プラセボ対照試験パートでは、治療に起因する有害事象の発生率は、プラセボと同程度でした。イメグリミンの 36 週間長期投与パートでは、イメグリミンの安全性および忍容性プロファイルは、16 週間パートと一貫していました。重篤の低血糖症例は出現せず、低血糖症例の大多数は軽度のものでした。

TIMES 試験は、Poxel 社と大日本住友製薬が共同で進めてきました。両社は 2017 年 10 月に、日本、中国、韓国、台湾、その他東南アジア 9 カ国を対象に、イメグリミンの開発および製品化に関する提携契約を締結しました²。

以上

PXL770 の非臨床試験の心腎結果について

PXL770 は、ルーアン大学医学部（フランスルーアン市）の Paul Mulder 教授と共同で、糖尿病性腎症および代謝性疾患起因の心臓機能障害のモデルである ZSF1 ラットを使用して検証されました。本試験で、PXL770 は疾患増悪を防止することが観察されました。PXL770 を投与された ZSF1 ラットは、同治療を受けなかった ZSF1 ラットに比べ、腎機能（GFR）が改善し、アルブミン尿（尿中アルブミン／クレアチニン比）が正常化しました。また、左心室の拡張不全に関係するいくつかの指標の数値が改善しました。

Poxel SA について

Poxel SA（Poxel社）は、2型糖尿病および非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を含む代謝性疾患を対象とした医薬品の研究開発に注力するバイオ医薬品企業です。初期開発段階の治療薬候補に加え、中期から後期開発段階のパイプラインでは3つの治療薬候補の開発に取り組んでいます。イメグリミンは、ミトコンドリア機能障害を改善するPoxel社の第一の主力製品です。同剤の、日本、中国、韓国、台湾、その他東南アジア9カ国における開発および製品化に関して大日本住友製薬と提携しています。現在、イメグリミンは2型糖尿病を適応症とする治療薬候補として、PMDAに日本における製造販売承認申請を提出しています。米国および欧州など、大日本住友製薬との提携対象外の地域におけるイメグリミンの開発および製品化に関しては、Roivant Sciences社と提携しています。また、第二の主力製品であるPXL770は、アデノシン-リン酸活性化プロテインキナーゼ（AMPK）の革新的な直接的アクチベーターで、NASHを対象として、現在、前期第II相臨床試験のPoC（Proof of Concept）プログラムを進めており、同剤は他の代謝性疾患の治療にも対応できる可能性が示唆されています。また、ミトコンドリアピルビン酸キャリア（MPC）であるPXL065（重水素安定化R-ピオグリタゾン）は、現在、NASHを対象とする第II相試験に進んでいます。Poxel社には、



その他にも慢性および希少性の代謝性疾患を対象とするAMPKアクチベーターや重水素化チアゾリジンプラットホームの初期段階の開発プログラムも進めています。Poxel社は、今後も戦略提携やパイプラインの開発により、さらなる成長を目指します。フランスのユーロネクストに上場しており、フランスリヨンの本社以外に、米国ボストン市および東京に子会社を設立しています。詳細については、<https://www.poxelpharma.com/ja> をご覧ください。

2020年3月12日に世界保健機関（WHO）にパンデミックと位置づけられた新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の蔓延を受け、Poxel社は同感染症の事業に対する影響を評価しており、定期的にその評価を更新しています。

Poxel社は、本プレスリリースの発行日時時点で、公的に入手可能な情報に基づき、COVID-19の蔓延による事業への重大な悪影響を特定していません。しかし、当社はCOVID-19の蔓延が今後事業に対し実質的な悪影響を与える可能性があることを予測しています。COVID-19の感染流行によって、同社が事業を運営し、行動の自粛や禁止に関する規制が施行されている国々では、企業組織や事業効率に影響を及ぼす可能性があるかと予測しています。また、市場の低迷により、Poxel社は予定している資金調達や業務提携を実現できない場合があります。特に、非臨床試験や臨床試験向けの治験薬供給の遅延、非臨床および臨床試験（またはそのいずれか）の開始時期や結果判明時期の遅延、または規制当局による予定変更に関連した遅延が発生する可能性もあり、それにより同社の開発プログラムに影響がでる場合があります。Poxel社は、引き続き、COVID-19にかかわる状況を検討してまいります。

本プレスリリースで記載されている過去の事実を除く将来予想に関する記述は、①通知することなく変更することがあり、②当社の管理の及ばない要素に左右される場合があります。これらの記述には、これに限りませんが、「目標とする」、「信じる」、「期待する」、「目指す」、「予定する」、「見込む」、「予測する」、「計画する」、「予想する」、「する」、「示唆する」、「するはず」およびその他類似した言葉や反対語で始まる、終わる、もしくは使用する表現を含みます。将来に関する記述は、様々なリスクや当社の管理が及ばない不確定要素に左右され、明示または暗示された当社の予測とは大幅に異なる場合があります。

¹2016年度IQVIAデータおよび2016年度NDBデータ

²インドネシア、ベトナム、タイ、マレーシア、フィリピン、シンガポール、ミャンマー、カンボジア、およびラオスを含む

###

本件に関するお問い合わせ
PR／メディアー日本／アジア
株式会社コスモ・ピーアール
担当：橋本
poxel@cosmopr.co.jp
TEL：03-5561-2915